

University of Groningen

The pathophysiology of necrotizing enterocolitis in preterm infants

Heida, Fardou Hadewych

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2016

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Heida, F. H. (2016). *The pathophysiology of necrotizing enterocolitis in preterm infants: New insights in the interaction between the gut and its microbiota*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

ABBREVIATIONS, ACKNOWLEDGMENTS, ABOUT THE AUTHOR & LIST OF PUBLICATIONS

Abbreviations

Academic Medical Center Amsterdam	AMC
Antimicrobial peptides	AMP
<i>Bacteroides/Prevotella</i> FISH probe	Bac303
Bloodstream infection	BSI
Birth weight	BW
Cerebral autoregulation	CAR
Cerebral fraction tissue oxygen extraction	cFTOE
<i>Clostridium</i> cluster I and II probe	CHIS0150
Confidence interval	CI
Coagulase negative staphylococci	CNS
C-reactive protein	CRP
Caesarean section	CS
Cyanine-3	Cys3
3,3'-diaminobenzidine tetrachloride	DAB
Desoxyribonucleïnezuur	DNA
<i>Enterobacteriaceae</i> probe	EC1531
Extreme low birth weight	ELBW
Enzyme-linked immune sorbent assay	ELISA
Extreme premature	EP
Endothelin-1	ET1
All bacteria probe	EUB338
Fluorescent in situ hybridization	FISH
Fluorescein isothiocyanate	FITC
Fractional tissue oxygen extraction	FTOE
Gestational age	GA
Group B Hemolytic Streptococci	GBS+
Haemoglobin	Hb
Human defensins	HD
Hematoxylin-eosin	HE
H ₂ -receptor antagonist	H ₂ -blockers
Intraclass correlation coefficient	ICC
Intestinal fatty acid-binding protein	i-FABP
Intestinal fatty acid-binding protein in plasma	I-FABPp
Interleukin-8	IL-8
Intestinal fractional tissue oxygen extraction	intFTOE

Enterococci/lactobacilli probe	LAB158
Liver fractional tissue oxygen extraction	livFTOE
Lipopolysaccharide	LPS
Medical University Vienna	MUV
Necrotizing enterocolitis	NEC
Neonatal Intensive Care Unit	NICU
Near infrared spectroscopy	NIRS
Nitric oxide	NO
Nil per os	NPO
National trial registration	NTR
Odds ratio	OR
Principal component analysis	PCA
Polymerase chain reaction	PCR
Paneth cells	PCs
Persistent ductus arteriosus	PDA
Postmenstrual age	PMA
Postnatal age	PNA
premature prolonged rupture of membranes	PPROM
liver oxygen saturation	rlivSO2
Intestinal oxygen saturation	rintSo2
Reactive oxygen species	ROS
Ribosomal ribonucleic acid	rRNA
Regional tissue oxygen saturation	rSO2
sodium dodecyl sulfate	SDS
transcutaneous arterial oxygen saturation	SpO2
Tight junction	TJ
Toll-like receptor	TLR
University Medical Center Groningen	UMCG
Volatile organic compounds	VOC
VU medical Center	VUmc

DANKWOORD

ACKNOWLED- EDGMENTS

Author: F.H. Heida

Department of Pediatric Surgery, Neonatology & Microbiology University Medical
Center of Groningen, University of Groningen, the Netherlands

Samenvatting

Introductie: In de afgelopen periode heb ik immer serieuze wetenschappelijke teksten geschreven, zoals u heeft kunnen lezen in de voorgaande hoofdstukken. De doelstelling voor dit ‘artikel’ is het creëren van een dankwoord dat iedereen begrijpt en inzicht geeft in de betrokken van het doorlopen onderzoeksproject.

Methode: In dit dankwoord benoem ik alle mensen die een bijdrage hebben geleverd aan het tot stand komen van het huidige proefschrift. Door de afgelopen jaren nog eens goed onder de loep te nemen heb ik retrospectief kunnen analyseren hoeveel dank ik iedereen verschuldigd ben.

Resultaten: Significant veel dank ben ik verschuldigd aan mijn (co)-promotoren, wetenschappelijke begeleiders, mede-onderzoekers en het personeel van de afdelingen Microbiologie, Pathologie, Kinderchirurgie en Neonatologie. Ook de JSM, Universitair Medisch Centrum Groningen, GUIDE, bedrijven die financiële ondersteuning hebben geleverd, vrienden en familie toonden significantie in het kader van dank verschuldiging.

Conclusie: Het realiseren van een proefschrift is geen individueel proces, maar een gezamenlijk proces. Ik ben dank verschuldigd aan meer mensen dan dat ik op deze pagina’s kwijt kan.

1. Introductie

1.1 *Er zijn nog zoveel wielen om uit te vinden*

Als er nog zoveel uit te zoeken valt terwijl mijn honger naar wetenschappelijk onderzoek nog niet gestild is, waarom ligt er dan nu toch een proefschrift voor u met mijn naam erop?

En het proefschrift heeft niet eens de dikte van een encyclopedie? Het klopt, er ligt inderdaad een proefschrift met een dikte conform maatstaven met mijn naam op de kaft.

Terwijl het uitoefenen van wetenschappelijk onderzoek gepaard gaat met dalen en toppen, blijf ik de wetenschap zien als een ontdekkingstocht, een onuitputtelijke bron aan mogelijkheden en verrijking voor de persoonlijke ontwikkeling. De weg van het wetenschappelijk onderzoek is voor mij echter niet ten einde bij de realisatie van dit proefschrift, maar kan slechts worden beschouwd als een tussenstop.

1.2 *Levenslang leren met af en toe een halfuurtje apenkooien*

Het leren onderzoeken kan men ook wel vergelijken met leren zwemmen. Eerst ga je met bandjes in het ondiepe bad, vervolgens leer je zonder bandjes zwemmen, waarna

je route vervolgd wordt naar het diepe bad. Wanneer je blijft trainen, passie en ambitie hebt en goed om kunt gaan met hoogte- en dieptepunten, kun je je ontpoppen tot een topzwenster. Om dit te bereiken is er nog wel één garantie nodig, namelijk de juiste trainers en een goed supportsysteem. Om met deze analogie verder te gaan: velen hebben mij leren zwemmen, me naar het diepe gestuurd en geprikkeld om het beste uit mezelf te halen. *‘Wie een weldaad niet beantwoordt met dankbaarheid, vertroebelt de bron die zijn dorst heeft gestild (J. Hammer).’* In dat kader ben ik hoogstwaarschijnlijk meer mensen dank verschuldigd dan dat ik op deze pagina’s kwijt kan.

2. Methoden

2.1 Patiënten, onderzoekers en overige betrokkenen

Iedereen die een bijdrage heeft geleverd aan het opzetten en de voltooiing van het huidige proefschrift op wetenschappelijk dan wel persoonlijk niveau, zijn geïnccludeerd in het dankwoord.

2.2 Gegevens verwerken, analyse en statistiek

De retrospectieve data verwerking en analyse is verricht zonder SPSS en uitgevoerd door F.H. Heida. Microsoft Outlook werd gebruikt als naslagwerk. Objectiviteit kan niet gegarandeerd worden.

3. Resultaten

3.1 Waarom moeilijk doen als het samen kan?

Allereerst wil ik alle ouders en hun kinderen bedanken die hebben deelgenomen aan de NoNEC en CALIFORNIA trial, opgezet door mijn collega's (o.a. Maarten Schurink, Anne van Zoonen en Nynke Dijkstra-Schat). Zonder deze deelname was een groot deel van mijn onderzoek niet mogelijk geweest. Hopelijk brengt dit proefschrift een aanzet voor verbeteringen in de preventie en behandeling van NEC.

3.2 Een goede leraar is het halve huiswerk

Heel veel dank gaat uit naar mijn begeleiders die hun energie en tijd hebben gestoken om mij te leren zwemmen in onderzoeksland. Hulde voor jullie kwaliteiten om met mijn ongeduld, onrembaarheid, snelheid, ongeordendheid en af en toe hardleersheid te werken.

Prof. dr. Bos, beste Arie, promotor, je was altijd aanwezig op de achtergrond, de vinger aan de pols houdend, en altijd bereikbaar voor advies. Je zorgt voor inspiratie, een duwtje in de goede richting, of domweg een lading goed advies. Ik wil je bedanken voor je kritische blik, je hulp bij het totstandkoming van de manuscripten en je warme belangstelling.

Dr. Hulscher, beste Jan, co-promotor, zonder jou was het onmogelijk (en zeker minder leuk) om dit proefschrift tot een succes te maken. Afgelopen jaren heb je als mijn co-promotor me moed ingesproken (*“dappere eerste poging, maar mooi rood is niet lelijk!”*), de duimschroeven aangedraaid, en mijn enthousiasme geprikkeld (*“tijd om even mee te denken om mijn kamer?”*). Tevens zorgde je voor EHBO na kiwi intoxicaties (*“prednison en cocktails zijn het beste medicijn!”*), opvoeding (*“ik hoor jullie toch wat algemene opvoeding te geven?”*), loopbaan- en levensadviezen en hoge verwachtingspatronen (*“ik wil dat je morgen de prijs gaat winnen!”*). Waar je af en toe zeer content was met mijn eeuwige doorwerk-modus (*“Fardou hier demonstreert: gas geven is ook een kunst”*), heb je me ook heel veel moeten afremmen (*“nu ademen en van het weekend genieten!”*). Je hebt mij constant geprikkeld met je enthousiasme en hebt ervoor gezorgd dat ik boven mezelf kon uitstijgen door je directe feedback. Ik wil je bedanken voor je onvermoeide steun en ‘vrije uren’ die je in de begeleiding hebt gestoken. *“Never change a winning team;”* daarom gaan we gewoon gezamenlijk verder met het onderzoek.

Dr. Harmsen, beste Hermie, co-promotor, jij hebt mij omgetoverd tot een lab-nerd met vaardigheden zoals DNA extractie, FISH en PCR. Je hebt me kennis laten maken met de wondere wereld van de ‘onzichtbare beestjes,’ en dit enthousiasme heeft zeer aanstekelijk gewerkt. Ik wil je hartelijk bedanken dat je ervoor open stond om mij kennis te laten maken met jouw vakgebied. Soms dacht ik dat mijn e-mails naar jou als spam zouden worden aangevinkt, maar toch was ik altijd weer welkom voor een lang en gezellig overleg. Bedankt voor je toewijding en bijdrage aan het onderzoek. Ik kijk er naar uit om ons onderzoek verder voor te zetten.

Beste dr. Kooi, beste Elisabeth, in een door mannen gedomineerd dankwoord mag ik gelukkig ook jou bedanken voor je behulpzaamheid, nuttige bijdrage aan mijn onderzoek en je altijd positieve kijk.

Beste dr. Timmer, beste Bert, je hebt mij de eerste scholing omtrent microscopie en pathologie gegeven. Ik wil je bedanken voor de ruimte die je hebt gemaakt om samen naar ‘plaatjes’ te kijken, me te adviseren en je immer positieve instelling.

Dear dr. Benkoe (and colleagues), dear Tom, my first two manuscripts that were accepted for publication were in cooperation with your department. My thanks goes to your always positive words, your advise and support. Hopefully our cooperation will not end with this thesis.

Beste Marcus, al ben je maar bij één onderzoek betrokken geweest in dit proefschrift, ik kan jou zeker niet overslaan in dit rijtje. Ik wil je hartelijk bedanken voor je zeer belangrijke bijdrage aan het microbiom onderzoek. Helaas ben ik me ervan bewust dat ik met dit onderzoek redelijk wat uren slaap van je heb afgenomen en ik hoop dit in de toekomst niet meer te doen (maar kan dit natuurlijk niet beloven).

3.3 Word jij al verdacht van goede daden?

In dit onderzoek heb ik gebruikt gemaakt van data van de NoNEC trial en CALIFORNIA trial.

Alle credits voor het opzetten van deze trials gaan naar Maarten, Anne en Nynke. Dankjulliewel dat ik gebruik mocht maken van jullie data. Daarnaast wil ik iedereen bedanken die mee geholpen heeft met de realisatie van deze trials, in het bijzonder Fleur van Udenhout zonder wie de sample verzameling nooit gelukt was.

Ook mijn artikelen heb ik niet alleen gerealiseerd. Beste co-auteurs, zonder jullie geen manuscripten en dus geen proefschrift. Graag wil ik jullie allen bedanken voor jullie bijdrage aan alle manuscripten.

Beste Maarten, naast het feit dat ik gebruik mocht maken van de NoNEC data heb je mij ook meerdere keren van 'bijzonder gedetailleerd' advies voorzien. Dit heeft er zeker voor gezorgd dat ik consequenter ben gaan schrijven. En *'wist je dat circa 100 mensen per jaar stikken in een balpen?'*, nu jij weer.....

Natuurlijk vergeet ik mijn onderzoeksstudenten niet! Gaia, Rianne, Bastiaan: dankjulliewel voor jullie inzet en de bijdrage die jullie hebben geleverd aan mijn proefschrift. Jullie hebben tevens laten zien hoe leuk het is om onderwijs te geven.

Graag wil ik iedereen die mij heeft geholpen op het Microbiologie- en pathologie lab hartelijk bedanken. Zonder jullie liep ik waarschijnlijk nog steeds rond om materialen te zoeken. In het bijzonder wil ik Carien Bus-Spoor en Marian Bulthuis bedanken. Carien, tijdens mijn lab-weken stond je altijd stand-by om mij uit de brand te helpen, dankjewel daarvoor! Marian, dankjewel voor jouw expertise en begeleiding op het pathologie lab.

Keep calm and call a statistician. Dr Groen, hartelijk bedankt voor de statistische hulp.

Daarnaast wil ik ook graag alle medewerkers van de afdeling Neonatologie, Kinderchirurgie, Microbiologie en Pathologie in het Universitair Medisch Centrum Groningen bedanken voor hun hulp. Verder wil ik de betrokkenen van de afdeling

Neonatologie en Kinderchirurgie van het Academisch Medisch Centrum en het VU medisch centrum, met in het bijzonder Roel Bakx, hartelijk bedanken voor het tot stand komen van hoofdstuk 2.

3.4 Gezonde voeding, leesvoer

Prof. Heineman, prof. Reiss, en prof. Sinha, leden van de beoordelingscommissie, ik dank u hartelijk voor het beoordelen van dit proefschrift.

3.5 Zorgen moet je doen niet maken

De ondersteunende instanties hebben ervoor gezorgd dat ik mij geen zorgen hoeven te maken tijdens mijn MD/PhD traject.

De Junior Scientific Masterclass, de Rijksuniversiteit Groningen en het Universitair Medisch Centrum Groningen wil ik bedanken voor de mogelijkheid die ik heb gekregen om dit onderzoek in de vorm van een MD/PhD-traject uit te voeren. Research institute GUIDE bedankt voor het aanbieden van cursussen waarmee ik mij verder hebben kunnen ontwikkelen. Alle subsidieverleners wil ik bedanken voor de financiële ondersteuning voor de realisatie van dit proefschrift (zie bladzijde 2).

3.6 Goede vrienden laten je geen stomme dingen doen alleen

Onderzoeken doe je niet alleen en daarom wil ik al allerst mijn oud-kamergenoten, mede-UMCG-ers (o.a. Sebas, Margot, Ruben, Linda), mede-(MD)/PhD-ers (o.a. Marieke, Mauri, Hilde, Willem-Jan, Bart) en collega's op de IC bedanken. Dankjulliewel voor de gezelligheid, dat ik altijd even stoom af kon blazen of van jullie tijd mocht stelen voor koffie. Aansluitend 'koffie dame uit de winkelstraat', bedankt voor de koffie die zeker tot inspiratie heeft gewerkt bij de vele uren schrijven. Er rest mij te zeggen, het Jut&Juul-team is op de aankomende congressen gewoon weer van de partij.

Zonder lieve vrienden zou ik er bijlopen als een zielig hoopje ellende. Dankjewel dat jullie er altijd voor mij zijn, ondanks mijn altijd drukke agenda. Ik ben gezegend met zo'n sociaal netwerk om me heen dat zorgt voor voldoende (destructieve) humor, vermaak, belangstelling en de juiste dosis relativeringsvermogen. En lief bestuur, hebben jullie nog 'schapen over het hek zien komen' in dit proefschrift?

Marije en Hilde, ik ben trots en dankbaar dat jullie mijn paranimfen zijn op de 'dag des oordeels.'

3.7 *Wees gerust geen enkele familie is normaal*

Lieve heit en mem, jullie zijn apetrots, maar jullie hebben zeker een aandeel aan dit mooie proefschrift. Jullie geloven vaak meer in mij dan ikzelf. Als het even tegenzit staan jullie altijd direct op de stoep en delen mijn vreugde bij successen. Bedankt voor jullie onvermoeibare steun, interesse en pogingen om de inhoud van mijn onderzoek te begrijpen. Heit, bedankt voor het ontwerpen van de voorkant van mijn proefschrift. Lieve broer en zus, samen vormen we de formatie kind 1,2 en 3. Bedankt voor jullie uiteenlopende adviezen, steun en een goede portie sarcasme op zijn tijd. Leave Beppe en alle oare famylje, tige tank foar jimme stipe en ynteresse.

Tot slot, lieve Jop, het hele onderzoeksproces heb je meegemaakt. Dankjewel dat je mijn hoogtepunten met mij hebt gevierd, emotionele ‘breakdowns’ hebt opgevangen en ervoor hebt gezorgd dat ik nog wat gezond bleef tijdens mijn eeuwige verblijven tussen de muren van het UMCG.

4. Conclusie

Deze retrospectieve analyse van de betrokkenheid van derden aan de realisatie van dit proefschrift laat zien dat de realisatie van een proefschrift geen individueel maar een gezamenlijk proces is. Zoals gezegd, ik ben dank verschuldigd aan meer mensen dan dat ik op deze pagina's kwijt kan. Tot slot, als meest gelezen artikel van dit proefschrift wil ik graag de lezers van dit dankwoord bedanken.

ABOUT THE AUTHOR

Fardou Hadewych Heida was born on December 15th, 1988 in Delfzijl, the Netherlands. She graduated from the “Fivelcollege” Delfzijl secondary school. During that same year, she started studying at “Green River Community College”, Auburn, United States of America. She achieved her propedeuse degree in political science and english summa cum laude. In 2008 she started studying Medicine at the University of Groningen. During the study Medicine Fardou fulfilled a variety of organizational and administrative functions, including board member of the M.F.V. Panacea and chief of the Charity Diner of the MST Hospital.

In 2011 she started her scientific clerkship under supervision of dr. Rottier at the pediatric pulmonary department of the University Medical Center Groningen during which her enthusiasm concerning research grew. Starting from 2012 she worked as a student-researcher at the department of Pediatric Surgery, under supervision of dr. Hulscher. This research led to the application for the challenging MD/PhD trajectory. The MD/PhD trajectory is a program that allows students to obtain a PhD degree in an additional two years next to their regular study.

Fardou graduated from medical school in September 2014. Directly after the graduation she started as full-time MD/PhD researcher. The results of this research are presented in this thesis. She has presented her research at several international and national conferences, in which she was awarded two times for the Best Presentation Awards. Since september 2015 she worked as a medical doctor. First, at the Intensive Care in the University Medical Center of Groningen, and since April 2016 as a resident Obstetrics & Gynaecology in Medical Center Deventer. In her spare time she enjoys sports, cooking, baking, and traveling.

LIST OF PUBLI- CATIONS

1. van Mastrigt E, Vanlaeken L, Heida FH, *et al.* The clinical utility of reticular basement membrane thickness measurements in asthmatic children. *J Asthma* **52**, 926-930 (2015).
2. Heida FH, Hulscher JBF, Schurink M, *et al.* Intestinal fatty-acid binding protein levels in necrotizing enterocolitis correlate with extent of necrotic bowel: results from a multi-center study. *J Pediatr Surg* **50**, 1115-1118 (2015).
3. Heida FH, Hulscher JBF, Schurink M, *et al.* Bloodstream infections during the onset of necrotizing enterocolitis and their relation with the pro-inflammatory response, gut wall integrity and severity of disease in necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* **50**, 1837-1841 (2015).
4. Heida FH, Loos MHJ, Stolwijk LJ, *et al.* Predicting factors for post-necrotizing enterocolitis strictures. *J Pediatr Surg*, in press (2015). Doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.09.015.
5. Heida FH, van Zoonen GJF, Hulscher JBF, *et al.* A NEC-Associated microbiota starts directly after birth: results from a prospective study. *Clin Infect Dis* **62**, 863-870 (2016).
6. Heida FH, Beyduz G, Bulthuis ML, *et al.* Paneth cells in the developing gut: when do they arise and when are they immune competent? *Pediatr Res*, in press (2016). Doi: 10.1038/pr.201665.
7. Heida FH*, Schat TE*, Schurink M, *et al.* The relation between splanchnic ischaemia and intestinal damage in necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, in press (2016). Doi: 10.1136/archdischild-2015-309838.
8. Heida FH, van Zoonen GJF, Hulscher JBF, *et al.* Reply to Cassir *et al.* *Clin Infect Dis*, in press (2016).

